

# Macroadenoma prolactinosecretante y tratamiento con cabergolina. Caso clínico

*Drs. José Terán Dávila, Alejandro Teppa Garrán.*

*Servicio de Investigaciones y Docencia. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas*

*RESUMEN: Presentamos la primera experiencia nacional con el uso de cabergolina en el tratamiento de los macroadenomas hipofisarios.*

*Palabras clave: Macroadenoma hipofisario. Hiperprolactinemia. Cabergolina. Bromocriptina.*

*SUMMARY: We present the first national experience in the treatment of macroprolactinoma with cabergoline and revision of the existent information in the literature.*

*Key words: Macroprolactinoma. Hyperprolactinemia. Cabergoline. Bromocriptine.*

## INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia es el más frecuente de los desórdenes endocrinos hipotálamo-hipofisarios (1). La prolactina (PRL) es una hormona proteica secretada por las células lactotróficas de la hipófisis anterior, en un proceso regulado por la acción tónica de la dopamina, la que actúa sobre los receptores de superficie D<sub>2</sub> para inhibir su síntesis y liberación. El exceso de PRL circulante puede obedecer a causas diversas, algunas fisiológicas, otras farmacológicas, pero a menudo traduce la existencia de un micro o macroadenoma funcionante (2), y en muchas ocasiones, como hemos señalado (3), se presentan manifestaciones clínicas como anovulación, galactorrea, hirsutismo, acné, alteraciones de los campos visuales y, en casos extremos, panhipopituitarismo (4). Los tumores del lactotrofo son histológicamente benignos, se originan por la expresión monoclonal de las células hipofisarias y pueden ser clasificados, de acuerdo a su tamaño, en microadenomas (menores a 10 mm) o en macroadenomas (mayores de 10 mm). De tal manera, que el tamaño de los tumores usualmente se correlaciona con la sintomatología y los niveles de

prolactina sérica (5). El ginecólogo y el endocrinólogo de la reproducción se enfrentan constantemente con estas patologías, cuyo signo o indicio primario es la asociación amenorrea-galactorrea, presente en 30 % a 40 % de las pacientes (1,6).

El tratamiento de primera línea para los adenomas secretores de PRL, al igual que para la hiperprolactinemia idiopática, es el farmacológico, con el empleo de agonistas dopaminérgicos como el mesilato de 2 $\alpha$ -bromoergocriptina (BREC), la lisurgida, la pergolida, la metergolina, la hidergina, el CV 205-502, el ropinirol, el promipexol, la quinagolida y la cabergolina (CBG) (7). La efectividad de estos medicamentos es tan óptima que es rara la necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos, como la adenomectomía pituitaria transesfenoidal, aconsejándose restringirlos a pacientes con signos de ocupación de espacio, que no responden a los medicamentos, o que manifiesten intolerancia a los mismos (1).

Existe una gran experiencia acumulada con el uso de BREC, la cual se ha empleado en terapéutica humana durante casi tres décadas (1,8). Su efectividad está más que comprobada, pero es un medicamento con una vida media corta, que requiere dos a tres tomas diarias en algunos pacientes, a

*Recibido: 22-04-03*

*Aceptado para publicación: 08-06-03*

veces no tolerada debido a los efectos secundarios que produce, calculados en alrededor de 12 % de los usuarios, y ante la cual hay una minoría de tumores fármaco-resistentes que eventualmente requerirán de otro tipo de dopaminérgico (1,9). Estas limitaciones de la BREC han abierto paso a la investigación de otros agonistas de la dopamina, uno de los cuales es la CBG, comercialmente disponible en Venezuela en tabletas de 0,5 mg. Se trata de un derivado ergotínico con un perfil farmacológico diferente a la BREC, con una vida media mayor y una mejor tolerancia, y por su elevada afinidad con los receptores dopamínicos  $D_2$  le permite lograr una rápida disminución de los niveles de PRL, recuperación de la función gonadal, reducción del tamaño tumoral y mejoría de las manifestaciones clínicas causadas por la ocupación de espacio.

En esta nota clínica presentamos la primera experiencia nacional sobre el tratamiento de macroadenomas hipofisarios con CBG, mediante la presentación de un caso clínico.

### Caso clínico

Paciente de 60 años, natural y procedente de Caracas, quien consultó al Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana de la Maternidad "Concepción Palacios" cuando tenía 41 años de edad, por presentar oligo y amenorrea secundaria de hasta 5 meses de evolución, galactorrea bilateral e infertilidad. Los niveles séricos de PRL al principio fueron de 120 ng/mL (valor normal: 15-25 ng/mL), con concentraciones de FSH y LH menores a 4 mUI/mL (valor normal 5-20 mUI/mL). Se le detectó un microadenoma prolactino-secretante que comenzó a tratarse con BREC según esquema inicial de 2,5 mg día, para pasar después a 7,5 mg/día. Los ciclos menstruales se regularizaron y se logró un embarazo que terminó en aborto espontáneo a las 12 semanas. La terapia con BREC se reanudó y, dos años después, resultó nuevamente embarazada, por lo que fue suspendido su uso durante el mismo. Este embarazo transcurrió sin complicaciones y los valores seriados de PRL sérica, la campimetría visual y la evaluación neurológica resultaron normales, por lo cual no fue necesario recurrir al uso de BREC durante el mismo. Se le practicó cesárea electiva y la evaluación neonatológica del recién nacido fue normal.

Año y medio después de la cesárea persistía en amenorrea-galactorrea y se confirmaron alteraciones en la campimetría visual, especialmente del lado

derecho, y la cuantificación sérica de PRL fue de 120 ng/mL, por lo cual se reinició tratamiento con BREC; pero, la paciente no cumplió con las indicaciones y quedó sin tratamiento, consultando de nuevo catorce años después, a los 59 años de edad, con trastornos visuales, razón por la cual consultó a un médico oftalmólogo quien le indicó realizarse una angiografía fluoresceínica de ambas retinas, cuyos resultados fueron: ojo derecho con dilatación y tortuosidad vascular a predominio temporal superior, presencia de comunicaciones arteriovenosas, zonas de isquemia retinianas y edema de la mácula, lo que lleva al diagnóstico de obstrucción de la vena central de la retina con compromiso macular (Figura 1a). El ojo izquierdo tuvo un aspecto normal (Figura 1b). Por esta razón, el oftalmólogo le indicó tratamiento con láser de argón para las áreas isquémicas y para prevenir la neovascularización iridiana, pero fue reevaluada en el Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana de la MCP, donde se cuantificó la PRL sérica en 2 450 ng/mL, mientras la LH y FSH estaban en niveles no detectables.

Se realizó estudio con resonancia magnética nuclear (RMN), que evidenció lesión de ocupación de espacio en el área selar, de 13 mm a 30 mm, proveniente de la zona adenohipofisaria, con abombamiento del fajín interclinoideo y probable compresión del nervio óptico derecho, aunado a crecimiento lateral que envuelve a ambos sifones carotídeos (Figuras 2a y 3a).

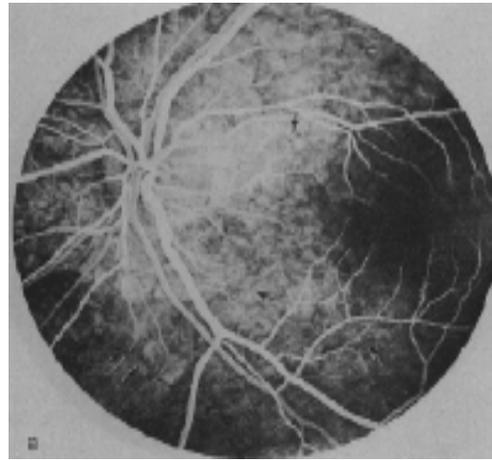
Se inicia el tratamiento con CBG a razón de una tableta de 0,5 mg semanal, durante 6 meses, momento en que se cuantificaron niveles séricos de PRL en 1 227 ng/mL, motivo por el cual se decidió incrementar la dosis a dos tabletas de 0,5 mg por semana. El resultado fue claro, en 12 meses se logró una disminución significativa de las concentraciones séricas de PRL, hasta niveles de 54 ng/mL, con un sorpresivo ascenso de FSH y LH a niveles de posmenopausia, ambas por encima de 80 mU/mL, y notable mejoría de los cambios patológicos del ojo derecho, tanto que se consideró innecesaria la aplicación del tratamiento con láser y, adicionalmente, la paciente recobró, de manera espontánea, la visión por ese ojo.

Una nueva RMN se realizó a finales del año 2002, que evidenció un microadenoma hipofisario con área de 8 mm x 7 mm (Figuras 2b y 3b). En la actualidad se encuentra asintomática, tomando 0,5 mg de CBG por semana, con niveles de PRL en 35 ng/mL y FSH en 87 mUI/mL.

## MACROADENOMA PROLACTINOSECRETANTE

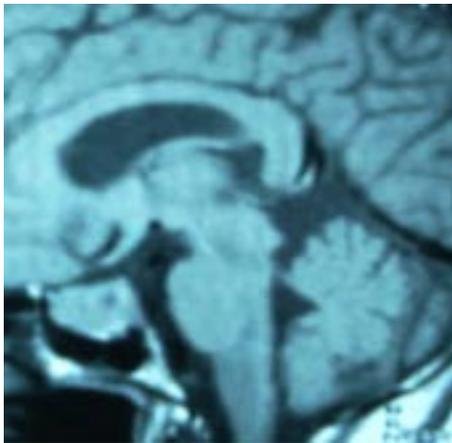


Lado A

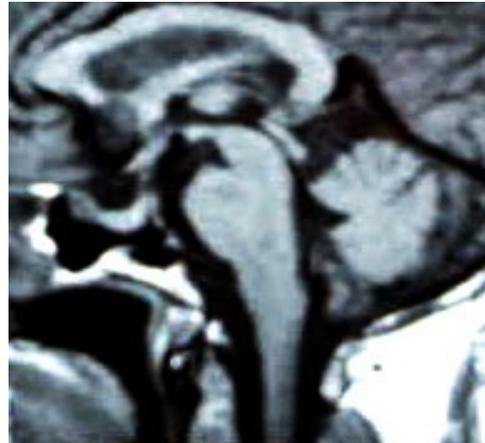


Lado B

Figura 1. Angiografía fluoresceínica de retina. El lado A representa el ojo derecho donde se observa dilatación y tortuosidad vascular a predominio temporal superior, presencia de comunicaciones arteriovenosas, zonas de isquemia retinianas y edema de la mácula, que implica obstrucción de la vena central de la retina con compromiso macular. En el lado B, se observa el ojo izquierdo, sin alteraciones.



Lado A



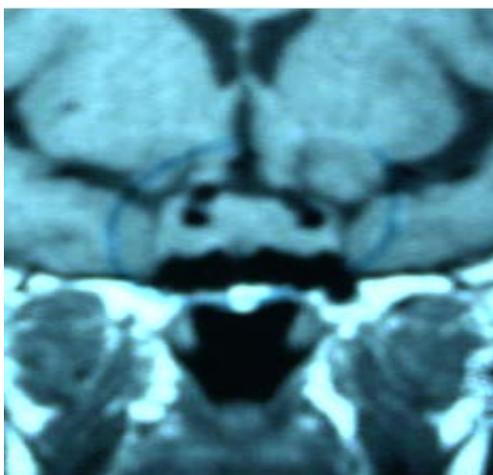
Lado B

Figura 2. Resonancia magnética nuclear en corte sagital con intensidad de señal baja (T1). Lado A, realizada antes de comenzar el tratamiento con cabergolina. Obsérvese la lesión de ocupación de espacio en la hipófisis que ocupa un área de 13 mm x 30 mm (marcada con la flecha larga). Nótese la compresión sobre el quiasma óptico (flecha corta) y la desaparición de la cisterna supraselar. Lado B, practicada luego de 12 meses de tratamiento, se destaca un microadenoma hipofisario de tamaño 8 mm x 7 mm (flecha larga). Nótese, superior a éste, la liberación de la cisterna supraselar (flecha corta), subyacente al quiasma óptico.

## DISCUSIÓN

La BREC y la CBG son agonistas dopaminérgicos semisintéticos que pertenecen a la familia de las ergolínicas, las cuales se subdividen en tres grupos: a. derivados del ácido lisérgico, como la BREC, b. clavinas y c. aminoergolínicas, entre ellas la CBG

(10). La BREC activa a los receptores dopaminérgicos tipo D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> y fue introducida en terapéutica desde 1971, contando con una amplia bibliografía en apoyo de su utilidad, tanto en pacientes con hiperprolactinemia idiopática, como de micro y macroprolactinomas. Nosotros (5), reportamos la



Lado A



Lado B

Figura 3. Resonancia magnética nuclear en corte coronal con intensidad de señal baja (T1). Lado A, realizada antes de comenzar el tratamiento con cabergolina. Obsérvese la lesión de ocupación de espacio en la hipófisis que ocupa un área de 13 mm x 30 mm (marcada con flecha). Lado B, practicada luego de 12 meses de tratamiento. Destaca un microadenoma hipofisario de tamaño 8 mm x 7 mm (marcado con flecha).

experiencia del uso de BREC en pacientes con macroprolactinoma y amenorrea primaria. A dosis entre 5 a 20 mg/día, reduce las concentraciones séricas de PRL entre 70 % y 90 % de los pacientes y el tamaño tumoral en el 60% a 75% de los casos (11,12). La BREC es un fármaco tan potente y de acción tan rápida que Thorner (13), señaló que la administración de una sola dosis de 2,5 mg, disminuye en forma clara los niveles de PRL unas dos horas después de la toma del medicamento.

Pero la BREC es abandonada por 5 % a 10% de los pacientes debido a sus efectos colaterales, entre los cuales destacan náuseas, mareos e hipotensión postural, explicables por la rápida absorción gastrointestinal de la droga. Con menos frecuencia aparecen letargia, inflamación nasal, constipación y dolor abdominal. No obstante, estos efectos pueden ser aliviados aumentando la dosis paulatinamente o ingerida con los alimentos (2). Además, Turner y Wass (14), en un estudio que incluyó 600 pacientes con prolactinomas tratados con diversos agonistas dopaminérgicos, observaron la presencia de estados psicóticos en 1,3 % de los casos.

Cuando ocurre intolerancia o resistencia a la BREC, usualmente se logra una buena respuesta con otros dopaminérgicos como la CBG (1,9,15). Sobre este particular, como criterios de resistencia a la BREC, Colao y col. (11) toman en cuenta la ausencia de disminución de los niveles de PRL a dosis tan elevadas como 15 mg al día, con 3 meses de

tratamiento. Es bien conocido que la respuesta supresora de la secreción de PRL por el lactotrofo depende del número y afinidad de receptores para dopamina presentes en el adenoma hipofisario. Recientemente se ha introducido una formulación parenteral de BREC cuyos resultados pudieran ser atractivos (16).

La CBG ha pasado a ser el dopaminérgico de primera línea, con mayor tolerancia y aceptabilidad que la BREC (17-19), es específica para los receptores  $D_2$  y posee mayor afinidad por el lactotrofo y sitios dopaminérgicos del estriatum que la BREC, con mucho menos efectos secundarios y mayor vida media (Cuadro 1). Una sola dosis de 0,5 a 1 mg puede tener efectos que duran hasta 21 días (1,4). Colao y col. (11), sugieren iniciar la terapia con CBG a dosis bajas, 0,5 a 1 mg por semana durante 3 a 6 meses. Si la PRL permanece elevada se aumenta hasta 2 mg por semana. Con este tratamiento ellos observaron una disminución del tumor en 60 % de los casos a los 3 meses, llegando hasta el 90 % si se mantiene hasta los 6 meses. Por otra parte, Webster y col. (20), luego de un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, en el cual trataron 188 pacientes con hiperprolactinemia secundaria a microprolactinoma, en 113 de los casos, con CBG (a dosis de 0,5-2 mg, semanal, durante 1 mes), observaron la normalización de los niveles séricos de PRL en el 95% de todas las pacientes y reinicio de las menstruaciones

en el 82 % de las mismas. En fecha más reciente, Verhelst y col. (21), reportaron los resultados de un ensayo retrospectivo que incluyó 455 pacientes hiperprolactinémicos tratados con CBG en nueve centros de Bélgica, normalizándose las cifras de PRL en 92 % de los casos con microprolactinomas y en 77 % de los casos que tenían macrotumores, con normalización de las alteraciones en la campimetría visual en 70 % de los pacientes y reducción del tamaño del tumor en 67 % de la casuística. La función gonadal fue restaurada en 70 % de los casos, y 13 % de los pacientes se quejaron de efectos colaterales, pero sólo 3,9 % abandonó la terapia.

Más recientemente, en un estudio realizado por Cannavo y col. (22), observaron que algunos pacientes con macroadenomas presentaron resistencia al tratamiento con CBG en términos de no lograr una franca disminución de los niveles de PRL pero sí del tamaño tumoral. No cabe la menor duda de que los pacientes con macroprolactinomas requieren dosis superiores de CBG en contraste a los que presentan microadenomas. Luego, una vez alcanzada la normoprolactinemia o la reducción del tumor, pueden disminuirse las dosis del medicamento (1,21). Es de citar la importancia que tienen los controles de campimetría, pues inclusive, antes que se normalicen los valores de prolactina y se demuestre una reducción de las proporciones del adenoma en la RMN, los defectos visuales ya pueden

haber mejorado (2).

En lo referente al seguimiento del paciente, Ferrari y col. (23), recomiendan, una vez iniciado el tratamiento con CBG, hacer controles de las concentraciones séricas de PRL el primer mes y posteriormente en forma trimestral, mientras que los estudios de imagen y campos visuales se deben realizar cada trimestre durante el primer año, luego repetirlos en forma anual. Naturalmente, esas sugerencias se adaptarán a la respuesta de cada paciente.

Con este caso clínico, el primero en Venezuela tratado con CBG, hemos querido llamar la atención sobre la gran utilidad de esta droga en el síndrome hiperprolactinémico. Es de hacer notar que en nuestra paciente el tratamiento con CBG durante un año logró, no sólo una reducción del 86 % del tamaño tumoral, lo que convirtió un macroadenoma hipofisario en un microadenoma, sino también la disminución de los niveles séricos de PRL desde 2 450 ng/mL hasta 54 ng/mL y, además, la recuperación espontánea de la lesión oftalmológica, que probablemente era producida por la expansión supraselar del tumor.

Como dato interesante desde el punto de vista bioquímico, resalta la presencia de hipergonadotropismo (FSH y LH mayores de 40 mUI/mL), característico del estado posmenopáusico, observado después de la disminución de los niveles de PRL, reafirmando una vez más, la supresión que esta hormona ejerce sobre la síntesis y liberación de GnRH (24-27).

Finalmente, consideramos justo y necesario citar a una serie de autores venezolanos que, desde hace más de dos décadas, han tenido el interés y la preocupación por publicar trabajos de investigación que de una manera directa o indirecta han estado en relación con los trastornos hiperprolactinémicos (28-34).

#### AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer al Dr. Rafael Molina Vílchez, su colaboración en la revisión bibliográfica.

#### REFERENCIAS

1. Biller BMK, Luciano A, Crosignani P, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1075-1084.
2. Thorner MO, Laws ER, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen R, editores. *William Textbook*

Cuadro 1

Farmacocinética y propiedades de la bromocriptina y la cabergolina

	Bromocriptina ácido lisérgico agonista D <sub>1</sub> y D <sub>2</sub>	Cabergolina aminoergolina agonista D <sub>2</sub>
Derivado		
Efecto receptores dopaminérgicos		
Tiempo de vida media	3 a 12 horas	65 a 110 horas
Absorción con los alimentos	disminuye	no se afecta
Eliminación	heces (90 %) orina (10 %)	heces (72 %) orina (18 %)
Eficacia	excelente	similar
Tolerancia	baja	buena
Suspensión del tratamiento	5 % a 10 %	< 5 %
Administración	diaria	semanal
Presentación (tabletas)	2,5 mg	0,5 mg

- of Endocrinology. 9ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1998.p.249-340.
3. Terán Dávila J. Prolactina humana: biosíntesis, regulación neuroendocrina y estados hiperprolactinémicos. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Editorial Ateproca, 1995.p.487-513.
  4. Biller BMK, Vance ML, Cannistrano KB, Davis KR, Simmonds JA. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-2343.
  5. Terán Dávila J. Amenorrea primaria por macroprolactinoma. *Gac Méd Caracas* 1992;100:308-311.
  6. Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, editores. *Harrison's Principles of Medicine*. Nueva York: McGraw Hill; 1998.p.1972-1999.
  7. Goetz CG. New strategies with dopaminergic drugs: Modified formulations of levodopa and novel agonists. *Exp Neurol* 1997;144:17-20.
  8. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143-169.
  9. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Faccioli G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonist respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883.
  10. Vásquez MJE. Tratamiento de los estados hiperprolactinémicos con lisurida en un estudio simple abierto. *Ginecol Obstet Méx* 1991;59:202-209.
  11. Colao A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Pivonello R, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3574-3579.
  12. Thorner MO, McNeilly AS, Hagan C, Besser GM. Long term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 1974;2:419-422.
  13. Thorner MO. Hyperprolactinemia. En: Besser GM CA, editor. *Clinical Endocrinology: An illustrated text*. Londres: Gower Medical; 1987.p.401-412.
  14. Turner T, Wass JA. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J* 1984;289:1101-1103.
  15. Colao A, Sarno AD, Pivonello R, Somma CD, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:787-800.
  16. Shimon I. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:472-483.
  17. Colao A, Annuziati L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:452-459.
  18. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:395-408.
  19. Sabuncu T, Arikani E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 2001;40:857-861.
  20. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alberon A, Falsetti L, Ferrari C, et al. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinemia: A placebo controlled, double blind, multicentric study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:534-541.
  21. Verhelst J, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-2522.
  22. Cannavo S, Bartolome L, Blandino A, Spinella S, Galatioto S, Triarchi F. Shrinkage of a prolactin-secreting macroadenoma resistant to cabergoline. *J Endocrinol Invest* 2002;22:306-309.
  23. Ferrari CI, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: A study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:409-413.
  24. Febres Balestrini F, Alvarado M, Gil J, Lobato N, Guerra C, Terán Dávila J. Hiperprolactinemia en las alteraciones reproductivas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1989;49:82-83.
  25. Terán Dávila J, Febres Balestrini F. Amenorrea secundaria. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1984;44:71-77.
  26. Soto Hunnicutt J. Cambios endocrinológicos durante el climaterio y la menopausia. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del Climaterio y la Menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.35-44.
  27. Terán Dávila J, Oropeza de Hernández V, Febres Balestrini F. Hiperprolactinemia en la mujer infértil con ciclos menstruales regulares. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1984;44:296-298.
  28. Jakubowicz DE, Obregón O. Respuesta al tratamiento de la galactorrea no puerperal con dihidroergotamina. *Act Cient Venez* 1979;30:98.
  29. Zubillaga I, Osorio O. Amenorrea y galactorrea. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1964;24:509-523.
  30. Torres Q. Evaluación dinámica de la adenohipófisis en los síndromes con amenorrea y galactorrea. *Rev Fac Med (Maracaibo)* 1984;13-16:137-182.
  31. Febres Balestrini F, Terán Dávila J. Azoospermia en el paciente con hiperprolactinemia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1983;43:110-111.
  32. Vicentini de Bello. Tratamiento de los estados hiperprolactinémicos. *J Arch Venez Farmacol Terap* 1984;3:91-94.
  33. Zaitzman de Soffer M. Hiperprolactinemia y anovulación. Su incidencia y significación. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1985;45:1-11.
  34. Arrieta V, Rodríguez T, González V, Gómez M, Gotera M. Valoración de la amenorrea hiperprolactinémica. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:114-116.